



Title	自己血管内皮細胞反応性type II NKT細胞が認識する分子の同定および同細胞の血管炎病態への関与 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	西岡, 佑介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第12753号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65368
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Nishioka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：西岡佑介

審査委員	主査	教授	山口博之
	副査	教授	恵 淑萍
	副査	准教授	政氏伸夫

学位論文題名

自己血管内皮細胞反応性 typeII NKT 細胞が認識する分子の同定および
同細胞の血管炎病態への関与

当審査は平成 29 年 1 月 25 日実施の公開発表にて行われた。（出席者 20 名）

Natural Killer T (NKT)細胞は、major histocompatibility complex (MHC) class I 様抗原提示分子に拘束される T 細胞と定義され、type I NKT 細胞と type II NKT 細胞に大別される。一般に、前者は、炎症反応を促進させ、後者は炎症の沈静化に働くと考えられ、type II NKT 細胞の機能異常は、自己への応答を惹起し、自己免疫疾患につながる可能性が指摘されている。一方、type I NKT 細胞が TCR を介して CD1d 拘束性に認識する分子は α -GalCer など糖脂質抗原であるが、type II NKT 細胞が認識する抗原は極めて多様であり、未同定の認識分子も多数存在すると考えられ、その分子の同定作業は、病態機序が不明な自己免疫性の炎症性疾患の発症機構の解明のみならず診断や治療への応用が期待されている。これまでに著者らの研究グループは、血管炎を惹起するラット type II NKT 細胞株 VASC-1 クローンを確立することに成功し、ラット肺遺伝子ライブラリーを発現させた COS-7 細胞への VASC-1 細胞の付着実験から、この VASC-1 細胞の TCR を介して CD1d 拘束性に認識する分子が、細胞内脂質輸送に関わる sterol carrier protein 2(SCP2)である可能性を示唆する結果を得た。

本論文では、この可能性を検証し診断へと応用していくために、まず VASC-1 クローン細胞を用いた種々の実験(siRNA を用いた *scp2* 遺伝子サイレンシング試験、ラット SCP2 拘束配列を決定するための REC 細胞へのペプチド導入試験、SCP2 ペプチドにて免疫したラットの病理組織検査)を行った。その結果、*scp2* 遺伝子をサイレンシングすることで、REC 細胞への VASC-1 細胞の付着率が有意に抑制することを見いだした。またペプチド導入試験の結果、VASC-1 のラット SCP2 の拘束配列が疎水性のラット SCP2₅₁₈₋₅₃₂であることを突き止めた。さらに、このペプチドを免疫することで、血管炎が発症することも、ラットにて確認した。このように、これら結果は、ラットからクローン化した type II NKT 細胞 VASC-1 の TCR を介して CD1d 拘束性に認識する分子が、ラット SCP2 の疎水性領域 SCP2₅₁₈₋₅₃₂であることを証明していた。次に、これらの実験結果を踏まえ、ヒトでも SCP2 を認識するような NKT 細胞が存在するの可否かを確かめるために、実際のヒト末梢血液細胞からヒト SCP2 ペプチド結合 CD1d テトラマーを用いて検討した。その結果、ヒト SCP2₅₁₈₋₅₃₂を結合させた CD1d テトラマーと反応する type II NKT 細胞が、健常ヒトのみならず血管炎患者の末梢血中に存在することを発見した。さらに血管炎患者から見つかったこれら NKT 細胞は、免疫抑制に関わる TGF- β の産生性が、顕著に低いことも見つけた。このように、これらの結果は、ラットのみならずヒト末梢血中にも SCP2 を認識する type II NKT 細胞が存在することを、明確に示していた。

このように著者は、type II NKT 細胞の TCR が認識する CD1d 拘束性の新規の分子 SCP2 を発見し、その疎水性配列結合 CD1d テトラマーを用いて、ヒト末梢血から type II NKT 細胞の検出するための新規の方法を確立した。これらの研究成果は、自己免疫性の血管炎の病態機序解明のみならず、type II NKT 細胞が関わる疾患の診断さらに治療への応用が強く期待される。

よって著者は、北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。